

UJI BEDA SENSITIVITAS SEFTRIAKSON DENGAN LEVOFLOKSASIN PADA KUMAN *NEISSERIA GONORRHOEAE* SECARA IN VITRO

Dewi Ulfa Mei Saroh¹, Muslimin², Purnomo Hadi³

¹Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

²Staff Pengajar Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

³Staff Pengajar Ilmu Mikrobiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

Jl. Prof. H. Soedarto., SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. (024) 76928010

ABSTRAK

Latar Belakang : Penyakit gonore merupakan penyakit menular seksual yang terus mengalami peningkatan di berbagai negara di dunia. Pengobatan lini pertama yang dianjurkan untuk mengobati penderita gonore adalah antibiotik seftriakson. Tingginya angka resistensi terhadap antibiotik seftriakson mengharuskan dokter mencari alternatif baru untuk pengobatan gonore. Levofloksasin merupakan salah satu obat alternatif untuk pengobatan gonore.

Tujuan : Menilai perbedaan sensitivitas levofloksasin dengan setriakson pada kuman *Neisseria gonorrhoeae*.

Metode : Penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross sectional design*. Sampel yang diambil sebanyak 60 pasien positif duh purulen. Setelah itu dilakukan pengecatan Gram dan didapatkan kuman diplococcus gram negatif. Sebanyak 29 sampel yang ditemukan kemudian dibiakkan pada Media Thayer Martin dan diinkubasi pada suhu 37° selama 48 jam. Setelah tumbuh koloni, dilakukan tes definitif yaitu tes oksidasi dan tes fermentasi glukosa. Setelah sebanyak 26 sampel dinyatakan positif *Neisseria gonorrhoeae*, koloni pada media Thayer Martin dibiakkan pada media Mueller Hinton untuk uji sensitivitas. Setelah inkubasi selama 24 jam, zona hambat telah terbentuk dan dapat diukur diameternya.

Hasil : Jumlah sampel yang sensitif terhadap levofloksasin 19 (73%) dan resisten sebanyak 7 (27%) sampel. Pada seftriakson sebanyak 20 (77%) sampel mengalami resisten dan hanya 6 (23%) yang sensitif terhadap antibiotik seftriakson.

Kesimpulan : Terdapat perbedaan sensitivitas yang bermakna antara antibiotik seftriakson dan levofloksasin terhadap kuman *Neisseria gonorrhoeae* secara in vitro. Levofloksasin memiliki tingkat sensitivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan seftriakson.

Kata Kunci : *Neisseria gonorrhoeae*, seftriakson, levofloksasin, sensitivitas

ABSTRACT

DIFFERENT TEST SENSITIVITY OF NEISSERIA GONORRHOEAE TOWARDS CEFTRIAZONE AND LEVOFLOXACIN IN VITRO

Background : Gonorrhea is a sexually transmitted disease that is increasing in many countries around the world. The recommended first line treatment for treating patients with gonorrhea is ceftriazone. The high rate resistance of ceftriazone requires doctors search for new alternatives for the treatment of gonorrhea. Levofloxacin is one alternative medicine for the treatment of gonorrhea.

Aim : To assess the difference in sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae* towards levofloxacin and ceftriazone in vitro.

Methods : This research used a cross sectional, analytic observational study which examined 60 subject with positive purulent discharge. The samples obtained Gram staining to find

negative gram diplococci bacteria. A total of 29 samples were found then cultured on Thayer Martin and incubated at 37° celcius for 48 hours. After growing colonies, samples tested for devinitive test that consist of oxidation and fermentation test. Then a total of 26 samples tested positive for Neisseia gonorrhoeae, colonies on Thayer Martin cultured on Mueller Hinton for sensitivity testing. After 24 hours incubation, the inhibition zone formed on the colony samples was being measured.

Results : K group showed most of liver histological structure suffered heavy damag. Levofloxacin has 19 (73%) sensitive Neisseria gonorrhoeae samples while the 7 (27%) others were resistant. Ceftriaxone were shown resistant to 20 (77%) samples and only 6 (23%) samples was sensitive.

Conclusions : There is a marked difference in sensitivity for Neisseria gonorrhoeae towards ceftriaxone and levofloxacin in in vitro. Levofloxacin has higher sensitivity than ceftriaxone.

Keywords : Neisseria gonorrhoeae, ceftriaxone, levofloxacin, sensitivity.

PENDAHULUAN

Gonore merupakan salah satu penyakit infeksi menular seksual terbanyak kedua di dunia. Penyakit ini disebabkan oleh kuman *Neisseria gonorrhoeae*, yaitu bakteri diplokokus gram negatif yang banyak menyebabkan uretritis pada laki-laki dan servisititis pada wanita.^{1,2} Penularan dapat terjadi melalui kontak dengan permukaan mukosa orang yang menderita atau terinfeksi gonore, biasanya melalui kontak seksual, dapat juga ditularkan pada janin pada saat proses kelahiran berlangsung.^{2,3}

Angka kejadian penyakit gonore terus mengalami peningkatan dari tahun ke tahun. *Centre of Disease Control and Prevention* (CDC) melaporkan bahwa angka kejadian penyakit ini di Amerika Serikat terus mengalami kenaikan dari tahun 2010-2014. Terdapat 309.341 kasus pada tahun 2010, 321.849 kasus pada tahun 2011, 334.826 kasus pada tahun 2012, 333.004 kasus pada tahun 2013, dan 350.062 kasus terjadi pada tahun 2014.⁴ Berdasarkan data yang diperoleh dari rumah sakit di seluruh kota Semarang tercatat terdapat sebanyak 140 kasus penderita gonore pada tahun 2010 dari total penderita IMS sebanyak 2376 kasus dan mengalami penurunan menjadi 97 kasus pada tahun 2011 dari jumlah penderita yang mengalami kenaikan sebanyak 4773 kasus.^{5,6}

Banyaknya kejadian resistensi terhadap pengobatan gonore khususnya antibiotik lini pertama mengharuskan para ahli dan peneliti mencari alternatif pengobatan yang tepat untuk penyakit ini. Beberapa pilihan antibiotik telah diusulkan sebagai pengganti obat lini pertama sebagai alternatif pengobatan. Salah satu pilihan antibiotik yang dapat digunakan untuk pengobatan gonore adalah levofloksasin. Levofloksasin merupakan antibiotik golongan

fluoroquinolon yang mempunyai spektrum luas, aktif terhadap bakteri gram negatif dan gram positif, termasuk bakteri anaerob. Mekanisme kerja levofloksasin yang utama adalah melalui penghambatan *DNA gyrase* bakteri (DNA topoisomerase II), sehingga terjadi penghambatan replikasi dan transkripsi DNA.⁷

METODE

Jenis penelitian yang digunakan adalah penelitian analitik observasional dengan rancangan *cross sectional design*. Jumlah sampel menurut perhitungan statistik adalah 54 sampel. Sampel pada penelitian adalah pasien wanita penderita gonore. Penelitian dilakukan di Laboratorium Mikrobiologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Tembalang Semarang dan Gria ASA PKBI kota Semarang pada bulan Maret sampai dengan Juni 2016.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah antibiotik seftriakson dan antibiotik levofloksasin yang mana dari kedua antibiotik akan diuji sensitivitasnya pada media Mueller Hinton agar. Ukuran zona hambat antibiotik levofloksasin dinyatakan sensitif apabila memiliki diameter zona hambat sebesar ≥ 36 mm⁸, sedangkan antibiotik seftriakson dapat dinyatakan sensitif apabila memiliki diameter zona hambat sebesar ≥ 35 mm.⁸ Variabel terikatnya adalah kuman *Neisseria gonorrhoeae* yang akan diambil dengan media Amies ditumbuhkan pada media Thayer Martin agar. Setelah tumbuh koloni dilakukan tes definitif antara lain tes oksidasi dan tes fermentasi glukosa.

Data yang telah dikumpulkan diedit, dikoding ditabulasi dan enterung. Analisa data dalam penelitian ini meliputi analisa deskriptif dan uji hipotesis menggunakan *chi square* (uji χ^2) dengan derajat kemaknaan $p < 0,05$ dengan uji alternatif adalah *kappa test*. Data diolah dengan menggunakan program komputer SPSS 18,00 for windows.

HASIL

Sebanyak 59 sampel atau subyek penelitian yang teridentifikasi duh purulen dilakukan pengecatan gram. Hasil dari pengecatan gram dilihat di bawah mikroskop dengan pembesaran 100x. Dari total sampel sebanyak 29 sampel ditemukan adanya diplokokus gram negatif. Setelah itu pada sampel yang teridentifikasi diplokokus gram negatif dibiakkan pada media Thayer Martin dan diinkubasi selama 48 jam pada suhu 37°C. Koloni yang tumbuh didalam media Thayer Martin berupa koloni yang konveks, mengkilat, meninggi, dan mukoid diuji dengan tes oksidasi dan tes fermentasi glukosa. Dari tes oksidasi dan tes fermentasi glukosa hanya terdapat 26

sampel yang dinyatakan positif *Neisseria gonorrhoeae*. Koloni yang tumbuh pada media Thayer Martin dipindahkan ke media Mueller Hinton agar untuk dilakukan uji sensitivitas terhadap antibiotik levofloksasin dengan seftriakson. Setelah diinkubasi selama 24 jam pada suhu kamar dilakukan pengukuran zona hambat untuk masing-masing antibiotik.

Tabel 1. Data hasil penelitian

SAMPEL KE-	LEVOFLOKSASIN (mm)	KESIMPULAN	SEFTRIAKSON (mm)	KESIMPULAN
1	35	R	26	R
2	33	R	24	R
3	37	S	25	R
4	39	S	30	R
5	32	R	36	S
6	40	S	26	R
7	34	R	26	R
8	39	S	23	R
9	39	S	25	R
10	40	S	37	S
11	35	R	39	S
12	42	S	24	R
13	41	S	26	R
14	40	S	26	R
15	37	S	25	R
16	39	S	25	R
17	38	S	39	S
18	40	S	25	R
19	42	S	23	R
20	38	S	25	R
21	37	S	26	R
22	40	S	38	S
23	34	R	25	R
24	37	S	37	S
25	38	S	27	R
26	32	R	20	R

Keterangan : S=Sensitif, R=Resisten

Dari penelitian ini diperoleh 26 sampel positif dan dilakukan uji sensitivitas antibiotik, dimana terdapat sebanyak 19 sampel (73%) sensitif terhadap levofloksasin dan 7 sampel (27%) resisten terhadap levofloksasin. Sedangkan untuk antibiotik seftriakson terdapat sebanyak 6 sampel (23%) sensitif dan 20 sampel (77%) resisten. Ukuran zona hambat antibiotik levofloksasin dinyatakan sensitif apabila memiliki diameter zona hambat sebesar ≥ 36 mm,⁸ sedangkan antibiotik seftriakson dapat dinyatakan sensitif apabila memiliki diameter zona hambat sebesar ≥ 35 mm.⁸

Pada analisis statistik SPSS tabel 2x2 yang didapatkan, uji *chi square* tidak layak didapatkan karena nilai $p=1,000$. Uji hipotesis dianggap bermakna secara statistik dengan nilai $p<0,05$. Karena nilai $p>0,05$ maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna mengenai sensitivitas pada antibiotik levofloksasin dengan seftriakson.

Karena uji statistik menggunakan *chi square* tidak berbeda, maka dapat dilakukan uji yang lain yaitu dengan uji *kappa*. Dari uji *kappa* didapatkan nilai *kappa* sebesar -0,047 atau 4,7%. Uji *kappa* dikatakan baik atau tidak berbeda dengan nilai *kappa* $>0,75$ atau $>75\%$. Karena nilai *kappa* didapatkan $<75\%$ maka penilaian ini termasuk dalam penilaian yang buruk, dengan begitu dapat ditarik kesimpulan terdapat perbedaan bermakna antara levofloksasin dengan seftriakson.

PEMBAHASAN

Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui perbedaan sensitivitas antara antibiotik levofloksasin dengan seftriakson pada kuman *Neisseria gonorrhoeae* secara *in vitro*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terdapat perbedaan sensitivitas bermakna antara antibiotik levofloksasin dengan seftriakson yaitu sebesar 73% sensitif terhadap levofloksasin dan 23% sensitif terhadap seftriakson. Secara statistik perbedaan ini dianggap bermakna sehingga dikatakan penelitian ini sesuai dengan hipotesis.

Dari data yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa antibiotik seftriakson yang menjadi pengobatan lini pertama rekomendasi *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) telah mengalami resistensi yang cukup tinggi. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian yang dilaporkan oleh Dayinta Rahma dan Evinda Vipascita yang berlangsung pada bulan April sampai Juni 2015 yang menyatakan bahwa tingkat resistensi antibiotik seftriakson cukup tinggi dan hanya mencapai prosentase sensitivitas sebesar 7,7% dari total sampel yang positif.

Rata-rata ukuran diameter zona hambat antibiotik seftriakson terhadap kuman *Neisseria gonorrhoeae* ternyata kurang dari 30 mm, sedangkan ukuran zona hambat antibiotik seftriakson agar dapat dinyatakan sensitif adalah sebesar ≥ 35 mm.⁹

Penelitian tentang kuman *Neisseria gonorrhoeae* merupakan penelitian yang jarang dilakukan. Hal ini dikarenakan biaya yang dikeluarkan tidak sedikit. Keterbatasan biaya menjadi hal yang utama dalam keterbatasan penelitian ini. Selain itu, keterbatasan waktu juga merupakan kendala karena seharusnya penelitian dilakukan secara berkala agar dapat terkontrol. Pasien juga harus kooperatif karena tidak semua pasien bersedia untuk menjadi sampel penelitian. Disamping itu media penumbuh kuman seperti Thayer Martin dan Mueller Hinton harus segera digunakan. Penggunaan darah domba untuk nutrisi bakteri harus pada saat pengambilan dan harus steril, karena kalau tidak media akan terkontaminasi dan tidak dapat digunakan. Oleh karena itu sebelum dilakukan pengambilan sampel harus terlebih dahulu membuat media penumbuh bakteri, media transport, tes fermentasi, reagen oksidasi, dan menyiapkan beberapa reagen untuk pengecatan Gram.

SIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian dapat ditarik kesimpulan bahwa terdapat perbedaan sensitivitas yang bermakna antara levofloksasin dan seftriakson terhadap kuman *Neisseria gonorrhoeae* secara in vitro. Dari data yang diperoleh membuktikan bahwa kuman *Neisseria gonorrhoeae* lebih sensitif terhadap antibiotik levofloksasin dibandingkan dengan antibiotik seftriakson. Penulis memiliki beberapa saran untuk penelitian selanjutnya antara lain penelitian dilakukan di beberapa tempat yang sering terjadi infeksi atau penyakit menular seksual, sehingga subjek penelitian lebih banyak, penelitian dilakukan secara berkala sebagai kontrol pengobatan, mencari kemungkinan penggunaan antibiotik lain yang bisa digunakan untuk terapi gonore sehingga mendapatkan pemilihan antibiotik yang tepat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Peneliti mengucapkan terima kasih kepada dr. Muslimin, Sp.KK, dr. Purnomo Hadi, M.Si, Sp.MK, dr. Buwono Puruhito, Sp.KK, Saebani, S.KM, M.Kes, seluruh staf Laboratorium Mikrobiologi RSUP Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, dan pihak-pihak lain yang telah membantu secara langsung maupun tidak langsung hingga penelitian dan penulisan artikel ini dapat terselesaikan dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Unemo M, William M. Antibiotic Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* : Origin, Evolution, and Lessons Learned for the Future. [internet]. 2011. [dikutip 22 Nov 2015]: Didapat dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4510988/>
2. Knilans K, Ventevogel M, Zhu W, Anderson J, Oldach L, Hobbs M, et al. *Neisseria gonorrhoeae* Suppresses Dendritic Cell Induced, Antigen-Dependent CD4 T Cell Proliferation. [internet]. 2012. [dikutip 22 Nov 2015]: 7(7):2. Didapat dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3402525/>
3. Unemo M, William M. Antibiotic Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st Century: Past, Evolution, and Future. [internet]. 2014. [dikutip 23 Nov 2015]: 27(3):587. Didapat dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4135894/>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Disease Surveillance : Gonorrhea : Reported Cases and Rates of Reported Cases by State/Area and Region in Alphabetical Order, United States and Outlying Areas, 2010-2014. [internet]. 2014. [dikutip 17 Nov 2015]: Didapat dari: <http://www.cdc.gov/std/stats14/tables/14.htm>
5. Semarang Public Health. Health Profile in 2010 [internet]. Semarang: Semarang Public Health;2010. [dikutip 06 Des 2015]: Didapat dari: www.dinkes-kotasemarang.go.id.
6. Semarang Public Health. Health Profile in 2011 [internet]. Semarang: Semarang Public Health;2011. [dikutip 06 Des 2015]: Didapat dari: www.dinkes-kotasemarang.go.id
7. Ohnishi M, Golparian D. Is *Neisseria gonorrhoeae* Initiating a Future Era of Untreatable Gonorrhea?: Detailed Characterization of the First Strain with High-Level Resistance to Ceftriaxone. [internet]. 2011. [dikutip 01 Jan 2016]: Didapat dari: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3122416/>
8. Wikler M. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing, Clinical and Laboratory Standards Institute. Edisi ke-16. New York: Cornell Inc; 2011. 178.
9. Vipascita E. The Difference in Sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae* towards Azithromycin and Ceftriaxone in In vitro.[internet]. 2015. [dikutip 21 Des 2015]: Didapat dari: eprints.undip.ac.id.